

SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

TECEOS 13 mg kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 13 mg butedronaat tetranatrium (of 3,3-difosfono-1,2-propaandicarbonzuur, tetranatriumzout, DPD).

De radionuclide is geen onderdeel van de kit.

Hulpstof met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat 3,2 mg natrium.

Voor een volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Kit voor radiofarmaceutisch preparaat.

Wit lyofilisaat.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1. **Therapeutische indicaties**

Dit geneesmiddel is uitsluitend voor diagnostisch gebruik.

Na radiolabeling met natriumpertechneet (99mTc)-oplossing, kan de verkregen oplossing technetium (99mTc)-butedronaat worden gebruikt voor:

- botscintigrafie, waarbij het gebieden met veranderde osteogenese aangeeft.
- cardiale scintigrafie bij patiënten met klinische verdenking op cardiale amyloïdose, teneinde transthyretine cardiale amyloïdose (ATTR) op te sporen.

4.2. **Dosering en wijze van toediening**

Dit geneesmiddel is bestemd voor gebruik in erkende diensten voor nucleaire geneeskunde en mag uitsluitend door bevoegd personeel worden gehanteerd.

Dosering

Volwassenen en oudere patiënten

Botscintigrafie

De gemiddelde activiteit welke via intraveneuze injectie wordt toegediend is 500 MBq bij een patiënt met een gemiddeld gewicht van 70 kg en kan worden aangepast volgens het gewicht van de patiënt (300-700 MBq).

Hartscintigrafie

De aanbevolen activiteit toegediend via een éénmalige intraveneuze injectie is 700 MBq.

Nierfunctiestoornissen

De toegediende hoeveelheid activiteit dient zorgvuldig te worden afgewogen, aangezien deze patiënten mogelijk aan een verhoogde hoeveelheid straling worden blootgesteld.

Patiënten met een hoge botopname

Dosisaanpassing kan noodzakelijk zijn bij deze patiënten.

Pediatrische patiënten

Het gebruik bij kinderen en adolescenten dient zorgvuldig te worden overwogen op basis van klinische noodzaak en beoordeling van de risico-batenverhouding in deze patiëntengroep.

De aan kinderen en adolescenten toe te dienen activiteit kan worden berekend aan de hand van de aanbevelingen van de pediatrische werkgroep van de European Association of Nuclear Medicine (EANM). Deze activiteit kan met behulp van onderstaande formule worden berekend waarbij gebruik wordt gemaakt van een vermenigvuldigingscoëfficiënt die is gebaseerd op het lichaamsgewicht van de patiënt (Tabel 1):

Aanbevolen activiteit (MBq) = 35 MBq x factor (Tabel 1)

Tabel 1

Lichaamsgewicht	factor	Lichaamsgewicht	factor	Lichaamsgewicht	factor
3 kg	= 1*	22 kg	= 5,29	42 kg	= 9,14
4 kg	= 1,14*	24 kg	= 5,71	44 kg	= 9,57
6 kg	= 1,71	26 kg	= 6,14	46 kg	= 10,00
8 kg	= 2,14	28 kg	= 6,43	48 kg	= 10,29
10 kg	= 2,71	30 kg	= 6,86	50 kg	= 10,71
12 kg	= 3,14	32 kg	= 7,29	52-54 kg	= 11,29
14 kg	= 3,57	34 kg	= 7,72	56-58 kg	= 12,00
16 kg	= 4,00	36 kg	= 8,00	60-62 kg	= 12,71
18 kg	= 4,43	38 kg	= 8,43	64-66 kg	= 13,43
20 kg	= 4,86	40 kg	= 8,86	68 kg	= 14,00

* Bij zeer jonge kinderen (tot één jaar) is om beelden van voldoende kwaliteit te verkrijgen een dosis van 40 MBq nodig.

Wijze van toediening

Dit geneesmiddel dient voor toediening aan de patiënt te worden gereconstitueerd.

De radioactief gelabelde oplossing wordt toegediend door middel van een enkelvoudige intraveneuze injectie.

Voor instructies over het op voorhand bereiden van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Voor de voorbereiding van de patiënt, zie rubriek 4.4.

Beeldverwerving

De patiënt dient zijn blaas vlak voor de beeldverwerving te ledigen.

Voor botscintigrafie worden beelden verkregen met een 3-fasenbotscintigrafie:

- Kort na de injectie worden beelden gemaakt van de doorbloeding om een afwijkende doorbloeding in het skeletgebied te detecteren.
- Beelden van het bloedreservoir (weefselfase) dienen direct na het doorbloedingsdeel van het onderzoek te worden genomen en binnen 10 minuten na de injectie van de tracer te worden afgerond.
- Late beelden (skeletfase) worden doorgaans tussen 2 en 5 uur na de injectie verkregen middels een total body scan.

Nog latere beelden (6-24 uur) zorgen voor een hogere tumor-tot-achtergrond ratio waardoor het bekken alsnog beoordeeld kan worden wanneer het bekken op de standaard late beelden minder goed zichtbaar was door blaasactiviteit. Dit kan met name zeer nuttig zijn bij patiënten met nierfunctiestoornissen of urineretentie.

Afhankelijk van de indicatie en de resultaten van de planaire scans kunnen er aanvullende SPECT-scans worden uitgevoerd om de aanwezigheid, locatie en mate van de aandoening te bepalen.

Voor cardiale beeldvorming worden 2 tot 3 uur na de injectie planaire scans van het gehele lichaam gemaakt, aangevuld met planaire gecentreerde borstbeelden. Aanbevolen wordt om SPECT-beelden van de borstkas te maken in alle gevallen met positieve planaire scintigrafie in het hartgebied teneinde:

- overlapping van de botopname te voorkomen;
- onderscheid te maken tussen bloedpool activiteit en myocardiale activiteit;
- de regionale verdeling van de myocardiale technetium (^{99m}Tc)-butedronaatopname te beoordelen, met name in het interventriculaire septum.

4.3. Contra-indicaties

Overgevoeligheid voor de werkzame stoffen of voor andere bisfosfonaten, voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen of voor een van de componenten van het gelabelde radiofarmacon.

4.4. Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Kans op overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties

Indien zich overgevoeligheidsreacties of anafylactische reacties voordoen, moet de toediening van het geneesmiddel onmiddellijk worden gestaakt en moet zo nodig een intraveneuze behandeling worden ingesteld. Om onmiddellijk actie te kunnen ondernemen in noodgevallen, moeten de noodzakelijke geneesmiddelen en apparatuur, zoals een endotracheale tube en beademingsapparatuur, direct voorhanden zijn.

Individuele baten-risicorechtvaardiging

Bij iedere patiënt moet blootstelling aan straling gerechtvaardigd worden op basis van het waarschijnlijke voordeel. De toegediende activiteit moet in alle gevallen zo laag worden gehouden als redelijkerwijs haalbaar is om de beoogde diagnostische informatie te verkrijgen.

Nierfunctiestoornissen

De baten-risicoverhouding dient bij deze patiënten extra zorgvuldig afgewogen te worden, aangezien een verhoogde stralingsblootstelling mogelijk is (zie rubriek 4.2 en 11). Er kan sprake zijn van een verhoogde opname van de tracer in de zachte weefsels.

Patiënten met een hoge botopname

Bij patiënten met een hoge botopname dient een zorgvuldige afweging van de indicatie te worden gemaakt, aangezien er bij deze patiënten een verhoogde blootstelling mogelijk is. Bij het berekenen van de toe te dienen activiteit dient hier rekening mee te worden gehouden (zie rubriek 4.2 en 11).

Pediatrische patiënten

Voor informatie over het gebruik bij de pediatrische populatie, zie rubriek 4.2.

Het gebruik van het product bij kinderen dient zorgvuldig afgewogen te worden aangezien de werkzame dosis per MBq bij kinderen hoger is dan bij volwassenen (zie rubriek 11).

Bij zuigelingen en kinderen dient in het bijzonder aandacht te worden besteed aan de relatief hogere stralingsblootstelling van de epifysen in groeiend bot.

Vorbereiding van de patiënt

De patiënt moet voor aanvang van het onderzoek goed gehydrateerd zijn. Vlak voor de scans en in de eerste uren na het onderzoek moet de patiënt aangemoedigd worden om de blaas zo vaak mogelijk te ledigen om de beeldkwaliteit te verbeteren en de stralingsblootstelling te beperken.

Ter vermindering van ophoping van de tracer in de spieren wordt hevige inspanning direct na de injectie ontraden totdat een bevredigende beeldvorming is verkregen.

Interpretatie van cardiale beelden

De resultaten moeten altijd in een brede klinische context worden geïnterpreteerd. De cardiale opname van (^{99m}Tc)-butedronaat wordt geëvalueerd met behulp van een semi-kwantitatieve visuele beoordelingsmethode in relatie tot de botopname (rib) na 3 uur (Perugini-graad). Visuele cijfers groter dan of gelijk aan 2 op vlakke of SPECT-beelden worden geclassificeerd als ATTR-positief, en cijfers kleiner dan 2 als ATTR-negatief.

Hoewel graad 2 of 3 wijst op ATTR amyloïdose, kan elke mate van (^{99m}Tc)-butedronaat myocardiopname soms worden gezien bij AL amyloïdose. Daarom moet (^{99m}Tc)-butedronaat scintigrafie altijd worden geïnterpreteerd in combinatie met serum en urine immunofixatie en serum vrije lichte keten assay studies.

Cardiale (^{99m}Tc)-butedronaatscintigrafie kan vals negatief zijn voor sommige ATTR-genmutaties (Phe64Leu-mutatie).

Abnormale en diffuse cardiale hyperfixatie kan worden gezien bij een recent uitgebreid myocardiinfarct, alcoholische cardiomyopathie, door adriamycine veroorzaakte cardiotoxiciteit, pericarditis, pericardiale tumoren en hypercalciëmie.

Na de procedure

Nauw contact met zuigelingen en zwangere vrouwen dient tijdens het onderzoek vermeden te worden.

Specifieke waarschuwingen

Abusieve of onbedoelde subcutane toediening van technetium (^{99m}Tc)-butedronaat dient te worden voorkomen omdat er gevallen van perivasculaire ontsteking veroorzaakt door (^{99m}Tc)-bisfosfonaten zijn beschreven.

Teceos bevat 3,2 mg natrium per injectieflacon. Na radiolabeling met natriumpertechnetaat (^{99m}Tc), kan de hoeveelheid natrium die aan de patiënt wordt toegediend, afhankelijk van het tijdstip waarop de injectie wordt toegediend, in sommige gevallen hoger zijn dan 1 mmol (23 mg) per dosis. Hiermee dient rekening te worden gehouden bij patiënten met een natriumarm dieet.

Zie rubriek 6.6. voor voorzorgsmaatregelen met betrekking tot gevaren voor het milieu.

4.5. Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Zoals voor alle andere bisfosfonaten geldt, dient met de volgende potentiële interacties rekening te worden gehouden.

Tijdens de behandeling met bisfosfonaten of denosumab wordt een verminderde skelettraceropname waargenomen als gevolg van competitie, en met cabozantinib als gevolg van interactie met de osteoblastfunctie.

Bij prostaatkankerpatiënten met gynaecomastie na androgeendeprivatietherapie (bicalutamide, oestrogenen) is een verhoogde traceropname in de borstkas gemeld.

Een verhoogde ophoping van de tracer buiten het skelet is ook vermeld voor:

- ijzerhoudende geneesmiddelen;
- acute toediening van bisfosfonaten;
- verscheidene cytostatica en immunosuppressiva;
- aluminiumbevattende antacida;
- röntgencontrastmiddelen;
- antibiotica;
- antiflogistica;
- injecties met calciumgluconaat;
- heparinecalcium
- ϵ -aminocapronzuur
- hematopoëtische groeifactoren
- nifedipine.

4.6. Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen in de vruchtbare leeftijd

Wanneer het noodzakelijk is radioactieve geneesmiddelen toe te dienen aan een vrouw in de vruchtbare leeftijd, dient altijd navraag te worden gedaan naar eventuele zwangerschap. Van iedere vrouw die overtijd is, moet worden aangenomen dat ze zwanger is totdat het tegendeel is aangetoond. In geval van onzekerheid is het belangrijk dat blootstelling aan straling niet groter is dan voor het verkrijgen van de gewenste klinische informatie strikt nodig is. Andere technieken, die niet gebruik maken van ioniserende straling, dienen te worden overwogen.

Zwangerschap

Gelimiteerde informatie in de mens laat zien dat Tc-99m radiopharmaca geen verhoging laten zien van groei vertraging, intrauterine sterfte of malformaties.

Tc-99m passeert de placenta in dieren en het wordt verondersteld dat dit ook geldt voor mensen.

Technieken met radionucliden die bij zwangere vrouwen worden toegepast, houden in dat ook de foetus aan straling wordt blootgesteld. Bij zwangerschap dienen slechts dringend noodzakelijke onderzoeken te worden uitgevoerd, wanneer het te verwachten voordeel opweegt tegen het door de moeder en haar foetus gelopen risico.

Toediening van 700 MBq technetium (^{99m}Tc)-butedronaat aan een patiënte leidt tot een stralingsdosis op de uterus van 4,3 mGy. Doses boven de 0,5 mGy zijn als een potentieel risico voor de foetus te beschouwen.

Borstvoeding

Tc-99m wordt uitgescheiden in de moedermelk. Alvorens een radioactief geneesmiddel toe te dienen aan een moeder die borstvoeding geeft, dient te worden overwogen of het onderzoek redelijkerwijs kan worden uitgesteld tot de moeder de borstvoeding heeft beëindigd. Ook dient men zich af te vragen of men wel het juiste radiofarmaca heeft gekozen gezien de in de moedermelk uitgescheiden radioactiviteit. Wanneer toediening tijdens de borstvoeding als noodzakelijk wordt beschouwd, moet de borstvoeding minstens 4 uur worden onderbroken en moet de afgekolfde melk worden vernietigd. Nauw contact met zuigelingen moet gedurende deze periode worden beperkt.

Vruchtbaarheid

Het effect van de toediening van technetium (^{99m}Tc)-butedronaat op de vruchtbaarheid is onbekend.

4.7. Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

Er is geen onderzoek gedaan naar beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen.

4.8. Bijwerkingen

Bijwerkingen worden hieronder weergegeven per systeem/orgaanklasse (MedDRA SOC) en frequentie. De frequenties werden als volgt gedefinieerd: zeer vaak ($\geq 1/10$); vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentie categorie worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Immuunsysteemaandoeningen

Overgevoeligheid (zeer zelden)

Huid- en onderhuidaandoeningen

Pruritus, huiduitslag (zeer zelden)

Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen

Opvliegers (zeer zelden)

Maagdarmsstelselaandoeningen

Misselijkheid (zeer zelden)

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Voor soortgelijke bisfosfonaten is melding gemaakt van huiduitslag (4-24 uur na de injectie) en pruritus, van opvliegers tijdens de injectie en van misselijkheid. In het geval van Teceos zijn dergelijke reacties zeer zelden waargenomen.

Blootstelling aan ioniserende straling kan leiden tot kanker of de ontwikkeling van erfelijke afwijkingen.

Aangezien de effectieve dosis na toediening van de maximaal aanbevolen activiteit van 700 MBq 3,4 mSv bedraagt, is de waarschijnlijkheid dat deze bijwerkingen optreden naar verwachting zeer laag.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via:

Nederlands Bijwerkingen Centrum Lareb

Website: www.lareb.nl

4.9. Overdosering

In het geval van een overdosering van straling met technetium (^{99m}Tc)-butedronaat, dient de door de patiënt geabsorbeerde dosis zo mogelijk te worden verlaagd door het radionuclide door middel van geforceerde diurese en lediging van de blaas uit het lichaam te verwijderen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1. Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: Diagnostische radiofarmaceutica, skelet, ATC-code: V09BA04

Bij de chemische concentraties die voor diagnostisch onderzoek worden gebruikt, lijkt technetium(^{99m}Tc)-butedronaat geen farmacodynamische activiteit te hebben.

Klinische werkzaamheid en veiligheid:

Gegevens uit diverse onderzoeken met meer dan 500 patiënten in totaal lieten een constante diagnostische prestatie zien voor de diagnose van amyloïdose van het TTR-type. De positieve voorspellende waarde van (^{99m}Tc)-butedronaat lag tussen 89,7 en 96,0 en de negatieve voorspellende waarde lag tussen 86,2 en 98,6 bij verschillende combinaties van patiënten.

5.2. Farmacokinetische eigenschappen

Distributie

De eerste paar minuten na de injectie wordt de activiteit over de buik en de nieren verdeeld. De voortgaande klaring uit die organen is te zien aan de ophoping van de activiteit in het skelet. De klaring uit het bloed kan worden beschreven als een bifasische kromme met een halveringstijd van $T_1 = 15$ min en $T_2 = 100$ min. In vergelijking met andere bisfosfonaten vertoont technetium (^{99m}Tc)-butedronaat de geringste plasma-eiwitbinding.

Aanvankelijk wordt na de injectie een relatief hoog activiteitsniveau in het plasma waargenomen, gevolgd door snelle klaring uit het bloed. Dit gedrag laat zich verklaren door een proces van heropname in de nieren.

Orgaanopname

Botsintigrafie is een gevoelige, maar niet-specifieke diagnostische methode. De ophoping in het bot hangt af van het niveau van de bloedvoorziening en van de mate van de osteogenese.

Eliminatie

Vergeleken met andere bisfosfonaten wordt in de urine een kleinere hoeveelheid activiteit uitgescheiden en daarom wordt in het skelet een flinke hoeveelheid technetium (^{99m}Tc)-butedronaat afgezet met een maximum op één uur na de injectie. Daarna blijft dit niveau enkele uren constant. Het onveranderde complex wordt door de nieren uitgescheiden.

Omstreeks één uur na de injectie is 30% van de toegediende activiteit in de urine uitgescheiden. De hoeveelheid ongelabeld butedronaat binnen de aanbevolen dosering is niet van invloed op het uitscheidingsproces. De eliminatie door lever en darm is te verwaarlozen.

Halfwaardetijd

Bij gezonde mensen werd een retentie in het gehele lichaam van $40 \pm 4\%$ technetium (^{99m}Tc)-butedronaat gemeten. Deze waarde neemt toe in geval van uitgebreide metastasen, primaire hyperparathyreoïdie en osteoporose.

Nierfunctiestoornissen

De farmacokinetische eigenschappen bij patiënten met nierfunctiestoornissen zijn niet vastgesteld.

5.3. Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Dit middel is niet bestemd voor regelmatige of continue toediening. Mutageniteitsstudies en langlopend onderzoek naar de carcinogeniteit zijn niet verricht.

Bij onderzoek naar de toxiciteit met herhaalde doses bij ratten en Beagle honden ondervonden de dieren geen schade van de dosering voor de mens.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1. Lijst van hulpstoffen

N-(4-aminobenzoyl)-L-glutaminezuur, mononatriumzout

Tin(II)oxide

Natriumhydroxide (E 524) (voor pH-instelling)

6.2. Gevallen van onverenigbaarheid

Dit geneesmiddel mag niet gemengd worden met andere geneesmiddelen dan die vermeld zijn onder rubriek 12.

In geen geval mag een koolhydraatbevattende oplossing (bijv. glucose, levulose) ter verdunning worden gebruikt en de injectie mag niet door middel van een langzaam infuus dat zulke oplossingen bevat, worden gegeven. Zoals voor andere bisfosfonaten geldt, kan de diagnostische waarde van de test in dergelijke gevallen ernstig worden verstoord, omdat de botopname hierdoor aanzienlijk afneemt ten gunste van een massale visualisatie van de nieren.

6.3. Houdbaarheid

13 maanden.

De houdbaarheidsdatum staat op de buitenverpakking en op elke injectieflacon vermeld.

Het radiogelabelde geneesmiddel moet worden bewaard bij een temperatuur onder de 25°C en moet binnen 8 uur worden gebruikt.

6.4. Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Kit: Bewaren beneden de 25°C.

Voor de bewaarcondities van het radiogelabelde geneesmiddel zie rubriek 6.3.

De opslag van radiofarmaca dient in overeenstemming te zijn met de nationale voorschriften voor radioactieve materialen.

6.5. Aard en inhoud van de verpakking

Kleurloze injectieflacons à 15 ml van getrokken glas, type I, Europese Farmacopee, afgesloten met een rubber stop en verzegeld met een aluminium dop.

Verpakkingsgrootte: 5 injectieflacons voor meerdere doses.

6.6. Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Algemene waarschuwingen

Radiofarmaca mogen uitsluitend in ontvangst worden genomen, gebruikt en toegediend door geautoriseerd personeel in daartoe aangewezen klinische settings. De ontvangst, de opslag, het gebruik, het transport en de afvoer van deze producten zijn onderworpen aan de voorschriften en/of van toepassing zijnde vergunningen van de plaatselijke, daartoe bevoegde, officiële instantie.

Radiofarmaca dienen zodanig te worden bereid door de gebruiker dat aan zowel de veiligheidseisen op het gebied van straling als aan de farmaceutische kwaliteitseisen wordt voldaan. Er dienen passende aseptische voorzorgsmaatregelen genomen te worden.

De inhoud van de injectieflacon is uitsluitend bedoeld voor gebruik bij de bereiding van een technetium (^{99m}Tc)-butedronaainjectie en mag niet direct aan de patiënt worden toegediend zonder eerst volgens voorschrift te zijn bereid.

Voor instructies over het op voorhand bereiden van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 12.

Als deze flacon op enig moment gedurende de voorbereiding van dit product beschadigd is geraakt, dan mag het product niet worden gebruikt.

De toedieningsprocedures dienen zodanig te worden uitgevoerd dat het risico op contaminatie van het geneeskundige product en bestraling van de gebruikers tot een minimum wordt beperkt. Afdoende afscherming is verplicht.

De inhoud van de kit is vóór de bereiding op voorhand niet radioactief. Na toevoeging van natriumpertechneaat (^{99m}Tc) dient het uiteindelijke preparaat voortdurend afdoende te worden afgeschermd.

De toediening van radiofarmaca levert voor anderen gevaar op wegens uitwendige straling of contaminatie door morsen van urine, braaksel enz. Derhalve moeten er maatregelen ter bescherming tegen straling worden getroffen overeenkomstig de nationale wettelijke voorschriften.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

CIS bio international
RN 306- Saclay
B.P. 32
F-91192 Gif sur Yvette Cedex
Frankrijk

8. NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

RVG 16116

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 12 november 1996

10. DATUM VAN DE HERZIENING VAN DE TEKST

Laatst gedeeltelijke wijziging betreft de rubrieken 4.1, 4.2, 4.4-4.6, 4.8, 5.1 en 11: 24 november 2022

11. DOSIMETRIE

Technetium (^{99m}Tc) wordt geproduceerd met behulp van een ($^{99}\text{Mo}/^{99m}\text{Tc}$) generator en vervalt, via emissie van gammastraling met een gemiddelde energie van 140 keV en met een halfwaardetijd van 6,02 uur, tot technetium (^{99}Tc), dat vanwege zijn lange halfwaardetijd van $2,13 \times 10^5$ jaar als vrijwel stabiel kan worden beschouwd.

De gegevens in onderstaande tabel zijn afkomstig uit ICRP-publicatie 128 en zijn berekend aan de hand van de volgende aannames:

De belangrijkste opname vindt plaats in het bot, met nog een geringere opname in de nieren, en de excretie verloopt via de nieren. Aangenomen wordt dat een fractie van 0,5 van de geïnjecteerde activiteit door het bot wordt opgenomen met een halfwaardetijd van 15 min. en daar opgenomen blijft met een halfwaardetijd van 2 uur (0,3) en 3 dagen (0,7). Bij kinderen vindt de opname grotendeels plaats in de metafyseale groeizones.

De opname door de nieren wordt vastgesteld op 0,02 met een retentie die identiek is aan die van het gehele lichaam, met een halfwaardetijd (met fractionele retentie) van 0,5 uur (0,3), 2 uur (0,3) en 3 dagen (0,4).

In pathologische gevallen kan er sprake zijn van een hogere opname en/of langere retentie in het bot, in het bijzonder in geval van een nieraandoening. De gemelde 24-uurs retentie van het gehele lichaam, die normaal gesproken tot 30% bedraagt, is 40% voor osteomalacie, 50% voor primaire hyperparathyreoïdie, 60% voor de ziekte van Paget en 90% voor renale osteodystrofie. Voor berekeningen van geabsorbeerde doses in pathologische gevallen wordt een gemiddelde botopname van 70% aangenomen, zonder excretie.

Stralingsblootstelling (normale botopname)

ORGAAN	GEABSORBEERDE DOSIS PER EENHEID TOEGEDIENDE ACTIVITEIT (mGy/MBq)				
	Volwassen e	15 jaar	10 jaar	5 jaar	1 jaar
Bijnieren	0,0021	0,0026	0,0038	0,0058	0,011
Botoppervlak	0,034	0,015	0,023	0,038	0,082
Hersenen	0,0017	0,0020	0,0028	0,0042	0,0059
Borst	0,00069	0,00086	0,0013	0,0021	0,0040
Galblaas	0,0014	0,0018	0,0033	0,0043	0,0065
Maagdarmkanaal					
Maag	0,0012	0,0014	0,0024	0,0036	0,0064
Dunne darm	0,0022	0,0028	0,0043	0,0061	0,0093
Colon	0,0027	0,0034	0,0052	0,0072	0,010
Bovenste dikke darm	0,0019	0,0024	0,0038	0,0057	0,0087
Onderste dikke darm	0,0038	0,0047	0,0071	0,0092	0,013
Hart	0,0012	0,0015	0,0022	0,0033	0,0059
Nieren	0,0072	0,0087	0,012	0,018	0,031
Lever	0,0012	0,0016	0,0024	0,0036	0,0064
Longen	0,0012	0,0016	0,0023	0,0035	0,0067
Spieren	0,0018	0,0022	0,0033	0,0047	0,0077
Slokdarm	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Ovaria	0,0036	0,0045	0,0065	0,0086	0,012
Pancreas	0,0016	0,0020	0,0030	0,0045	0,0079
Rood beenmerg	0,0059	0,0054	0,0088	0,017	0,036
Huid	0,00099	0,0013	0,0019	0,0030	0,0053
Milt	0,0014	0,0018	0,0027	0,0044	0,0077
Testikels	0,0024	0,0033	0,0054	0,0075	0,010
Thymus	0,0010	0,0013	0,0019	0,0029	0,0051
Schildklier	0,0013	0,0015	0,0022	0,0034	0,0054
Urineblaaswand	0,047	0,059	0,087	0,11	0,13
Uterus	0,0062	0,0075	0,011	0,014	0,018
Overige organen	0,0019	0,0023	0,0034	0,005	0,0077
Effectieve dosis (mSv/MBq)	0,0049	0,0057	0,0086	0,012	0,018

De effectieve dosis na een toegediende (maximaal aanbevolen) activiteit van 700 MBq technetium (^{99m}Tc)-butedronaat, voor een volwassene van 70 kg bedraagt ongeveer 3,4 mSv.

Voor een toegediende activiteit van 700 MBq bedraagt de karakteristieke stralingsdosis voor het doelorgaan (bot) 23,8 mGy en voor het kritische orgaan (blaaswand) 32,9 mGy.

12. INSTRUCTIES VOOR DE BEREIDING VAN RADIOACTIEVE GENEESMIDDELEN

Het optrekken dient onder aseptische omstandigheden te gebeuren. De injectieflacons moeten nooit worden geopend. De oplossingen dienen via de stop opgetrokken te worden met een steriele injectiespuit voor eenmalig gebruik die is voorzien van de juiste bescherming en een steriele wegwerpnaald of met behulp van een erkend geautomatiseerd toedieningssysteem.

Als deze flacon beschadigd is, mag het product niet meer worden gebruikt.

Bereidingswijze

Procedure voor de bereiding van technetium (^{99m}Tc)-butedronaat

TECEOS is een kit ter bereiding van een injectie met technetium (^{99m}Tc)-butedronaat dat een steriel, pyrogeenvrij, gevriesdroogd product onder vacuüm bevat.

Het lyofilisaat dient gereconstitueerd te worden met eluaat van een (^{99m}Tc)-technetiumgenerator, zodat er een injectievloeistof/oplossing voor injectie met technetium (^{99m}Tc)-butedronaat ontstaat.

Pak een injectieflacon uit de kit en zet de flacon in een geschikte loden mantel.

Breng met een injectienaald via de rubberstop 2 tot 10 ml van de steriele en pyrogeenvrije natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectie in, waarbij de radioactiviteit als functie van het volume varieert van 370 tot maximaal 11 100 MBq. De natriumpertechnetaat (^{99m}Tc)-injectie dient te voldoen aan de specificaties in de Europese Farmacopee.

Gebruik geen naald met ontluchting want de inhoud zit onder vacuüm.

Schud gedurende ongeveer 5 minuten.

De oplossing technetium (^{99m}Tc)-butedronaat die wordt verkregen is een heldere, kleurloze oplossing zonder zichtbare deeltjes met een pH tussen 6,5 en 7,5.

De helderheid van de oplossing na bereiding, de pH, de radioactiviteit en het gammaspectrum dienen voor gebruik gecontroleerd te worden.

De flacon mag nooit worden geopend en moet binnen zijn loden mantel blijven. De oplossing moet aseptisch via de stop met een steriele, met lood beschermde spuit worden verwijderd.

Kwaliteitscontrole

De radiochemische zuiverheid van de uiteindelijke radiogelabelde bereiding kan aan de hand van een van de volgende procedures worden getest:

Methoden

Dunnelaagchromatografie (DLC) of opstijgende papierchromatografie

Dunnelaagchromatografie

Materialen en reagentia

1. Chromatografiedragers: twee fiberglazen platen A en B gecoat met silicagel (ITLC-SG), vooraf verhit bij 110°C gedurende 10 min. en voor gebruik afgekoeld tot kamertemperatuur.
Trek op 2 cm afstand van de onderrand van elke drager een dunne lijn, de 'startlijn'. Trek op 15 cm afstand van de 'startlijn' een dunne lijn, de 'oplosmiddelfrontlijn'.
2. Mobiele fasen:
A: 1M natriumacetaatoplossing
B: Methylethylketon
3. Chromatografietanks
Twee glazen tanks A en B met een juiste afmeting voorzien van een deksel voor hermetische afsluiting.
4. Diversen
Tang, spuit, naalden, geschikte teller.

Procedure

1. Breng een voldoende hoeveelheid van de overeenkomende mobiele fase in tank A en B.
2. Breng met een van een naald voorziene injectiespuit een druppel van de te onderzoeken oplossing op de 'startlijn' van elke plaat.
Werk snel door om eventuele afbraak van de oplossing te voorkomen.
3. Plaats met een tang elke plaat in de tank met de overeenkomende mobiele fase en sluit het deksel.
Laat het oplosmiddel omhoog lopen tot de 'oplosmiddelfrontlijn'.
4. Haal de platen eruit met de tang en laat ze aan de lucht drogen.
5. Bepaal de verdeling van de radioactiviteit met een geschikte detector.
Meet de radioactiviteit van elke vlek door de pieken te integreren.
Met de mobiele fase A, is de Rf van gehydrolyseerd (^{99m}Tc) 0.
Met de mobiele fase B, is de Rf van vrij (^{99m}Tc) 1.
6. Berekeningen

$$\% \text{ vrij } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactiviteit van de vlek bij Rf 1}}{\text{Totale radioactiviteit van plaat B}} \times 100$$

$$\% \text{ gehydrolyseerd } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactiviteit van de vlek bij Rf 0}}{\text{Totale radioactiviteit van plaat A}} \times 100$$

$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaat} = 100\% - [\% \text{ vrij } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ gehydrolyseerd } (^{99m}\text{Tc})]$$

7. Het percentage (^{99m}Tc)-butedronaat moet gelijk zijn aan ten minste 95%, het percentage vrij (^{99m}Tc) mag niet hoger zijn dan 2,0% en het percentage gehydrolyseerd (^{99m}Tc) niet hoger dan 2,0%.

Opstijgende papierchromatografie

Materialen en reagentia

1. Chromatografiesystemen
Chromatografiesysteem A:
Drager A: Whatman 31 ET type
Mobiele fase A: 1M natriumchlorideoplossing

Chromatografiesysteem B:
Drager B: Whatman 1 type
Mobiele fase B: methylethylketon

Trek op 2 cm afstand van de onderrand van elke drager een dunne lijn, de 'startlijn'. Trek op 10 cm afstand van de 'startlijn' een dunne lijn, de 'oplosmiddelfrontlijn'.

2. Chromatografietanks
Twee glazen tanks met een juiste afmeting voorzien van een deksel voor hermetische afsluiting.
3. Diversen
Tang, spuit, naalden, geschikte teller.

Procedure

1. Breng een voldoende hoeveelheid van de overeenkomende mobiele fase in tank A en B.
2. Breng met een van een naald voorziene injectiespuit een druppel van de te onderzoeken oplossing op de 'startlijn' van elke plaat.
Werk snel door om eventuele afbraak van de oplossing te voorkomen.
3. Plaats met een tang, elke drager in de tank met de overeenkomende mobiele fase en sluit het deksel. Laat het oplosmiddel omhoog lopen tot de 'oplosmiddelfrontlijn'.
4. Haal de dragers eruit met de tang en laat ze aan de lucht drogen.
5. Bepaal de verdeling van de radioactiviteit met een geschikte detector.
Meet de radioactiviteit van elke vlek door de pieken te integreren. Met chromatografiesysteem B, is de Rf van vrij (^{99m}Tc) 1 en met chromatografiesysteem A is de Rf van gehydrolyseerd (^{99m}Tc) 0.
6. Berekeningen
$$\% \text{ vrij } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactiviteit van de vlek bij Rf 1}}{\text{Totale radioactiviteit van drager B}} \times 100$$
$$\% \text{ gehydrolyseerd } (^{99m}\text{Tc}) = \frac{\text{Radioactiviteit van de vlek bij Rf 0}}{\text{Totale radioactiviteit van drager A}} \times 100$$
$$\% (^{99m}\text{Tc})\text{-butedronaat} = 100 \% - [\% \text{ vrij } (^{99m}\text{Tc}) + \% \text{ gehydrolyseerd } (^{99m}\text{Tc})]$$
7. Het percentage (^{99m}Tc)-butedronaat moet gelijk zijn aan ten minste 95%, het percentage vrij (^{99m}Tc) mag niet hoger zijn dan 2,0% en het percentage gehydrolyseerd (^{99m}Tc) niet hoger dan 2,0%.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het CBG (www.cbg-meb.nl).